

*Directeur de thèse : Docteur Daniel POMETTA, privat-docent*

**Etude des variations de l'adhésivité  
plaquettaire au verre, des lipides,  
de l'acide urique et de la tolérance  
aux hydrates de carbone  
durant le premier mois  
de l'évolution de l'infarctus du myocarde**

**THÈSE**

PRÉSENTÉE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE  
DE L'UNIVERSITÉ DE GENÈVE  
POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

**Jean-Marc BÉBOUX**

de

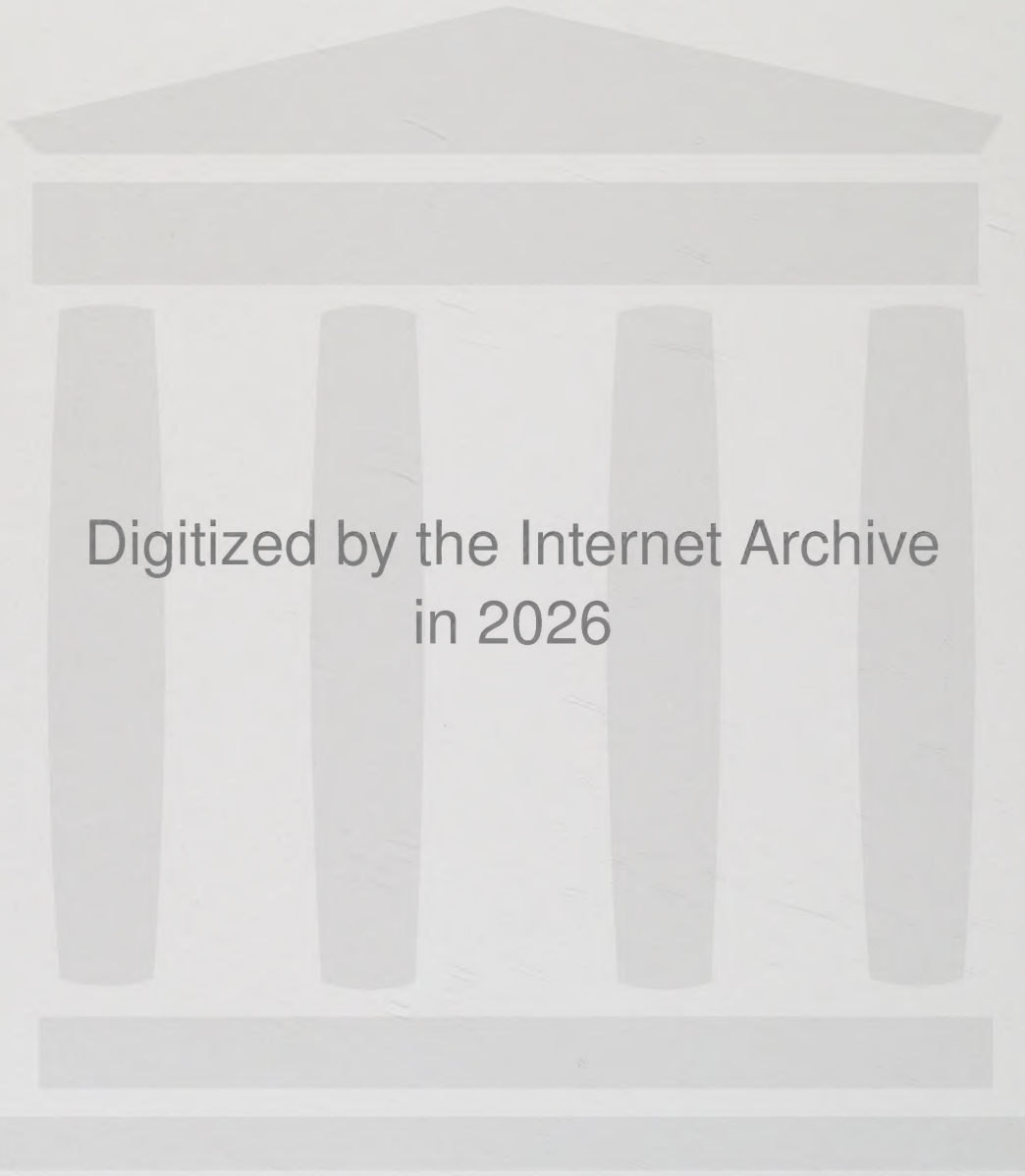
CULLY ET LUTRY (Vaud)

THÈSE N° 3201

69 VILLEURBANNE (France)

 **simep éditions**

1970



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA41545925\\_0021](https://archive.org/details/IA41545925_0021)

ETUDE DES VARIATIONS DE L'ADHESIVITE PLAQUETTAIRE  
AU VERRE, DES LIPIDES, DE L'ACIDE URIQUE  
ET DE LA TOLERANCE AUX HYDRATES DE CARBONE  
DURANT LE PREMIER MOIS DE L'EVOLUTION  
DE L'INFARCTUS DU MYOCARDE

---

La Faculté de médecine, sur le préavis du Professeur Alex F. Müller,  
autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là  
émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

*Genève*, le 8 juin 1970

*Le doyen* : William Geisendorf

Thèse N° 3201

Que le professeur A.F. Müller, directeur de la clinique médicale, veuille trouver ici l'expression de ma respectueuse reconnaissance pour m'avoir donné la possibilité de réaliser cette thèse. Je le prie de croire à la très vive gratitude de son ancien assistant pour l'accueil bienveillant qu'il lui a réservé dans son service.

Mes remerciements s'adressent aux docteurs D. Pometta, directeur de cette thèse, C.A. Bouvier et P. Rosner qui m'ont proposé ce travail. Leurs conseils judicieux et amicaux m'ont grandement aidé.

Le docteur J.R. Scherrer a réalisé l'analyse graphique des résultats sur l'ordinateur du Brookhaven National Laboratory (U.S.A.). Sa grande connaissance des techniques modernes d'analyse statistique m'a été très précieuse, je le remercie chaleureusement de sa collaboration.

Monsieur Richard Lang, statisticien, m'a fait bénéficier de sa compétence dans ce domaine complexe, je l'en remercie vivement.

Ce travail n'aurait pas été possible sans la collaboration de Mesdames et Mesdemoiselles les laborantines du laboratoire d'hémostase du centre de transfusion sanguine, du laboratoire de physiopathologie, du laboratoire central de l'Hôpital cantonal de Genève, et de l'Institut de biochimie clinique. Qu'elles soient assurées de ma sincère gratitude.

A la mémoire de mon père,

A ma mère,

A ma femme.

# Etude des variations de l'adhésivité plaquettaire au verre, des lipides, de l'acide urique et de la tolérance aux hydrates de carbone durant le premier mois de l'évolution de l'infarctus du myocarde

## INTRODUCTION

Le rôle des plaquettes sanguines dans la formation des thrombus est connu depuis près d'un siècle [7, 91]. Ce n'est cependant que récemment que l'on a démontré que le phénomène primordial de l'adhésion des plaquettes à la paroi vasculaire dépend lui-même de plusieurs facteurs tels que l'état de l'endothélium, les variations du comportement hémodynamique et les modifications des constituants du sang [64, 65, 66, 37]. C'est ainsi que les lipides, et plus particulièrement les acides gras libres, favorisent les processus thrombotiques [19] « in vitro » et « in vivo » [45, 46] en induisant l'agrégation plaquettaire [53] soit par lésion des thrombocytes [80], soit en agissant sur le facteur XII [18, 24], soit encore en produisant une élévation de l'ADP [41] qui est libérée sur le lieu de formation du thrombus [49] par les plaquettes [9, 51] et les globules rouges [42, 33]. La libération de cet enzyme est la clef des modifications de surface des thrombocytes qui leur permet d'adhérer les uns aux autres [22]. De multiples études épidémiologiques ont aussi mis en évidence l'influence de l'hypercholestérolémie [23, 26], de l'hypertriglycémie [20, 16], du diabète [70] et de l'hyperuricémie [38] dans la genèse des maladies vasculaires.

Nous savons depuis 1957 que l'adhésivité plaquettaire est anormalement élevée chez les malades souffrant

d'affections ischémiques [56] et plus particulièrement chez ceux atteints d'un infarctus du myocarde [57, 3, 14].

Cette anomalie du comportement plaquettaire, éventuellement associée aux perturbations du métabolisme des graisses, des hydrates de carbone et de l'acide urique, nous a incité à entreprendre une étude de l'évolution de ces différents facteurs durant le premier mois qui suit un infarctus du myocarde.

Si l'indication d'une anticoagulation pendant la période aiguë de la nécrose myocardique est généralement admise [88], le choix du médicament reste discuté. Les dérivés de la coumarine sont d'administration facile, mais le contrôle de leur efficacité est souvent difficile. L'héparine calcique a l'inconvénient de nécessiter des injections sous-cutanées répétées, mais elle présente l'avantage d'une action physiologique plus complète que les antivitaminés K, doublée d'un pouvoir hypolipémiant [78]. Il nous a paru judicieux de profiter de cette étude pour diviser nos malades en deux groupes traités l'un par l'acénocoumarol, l'autre par l'héparinate de calcium (\*), et de rechercher une éventuelle différence dans l'évolution de l'adhésivité plaquettaire.

---

(\*) Nous tenons à remercier les Laboratoires CHOAY, Paris, et le Docteur Antoine, qui ont bien voulu mettre à notre disposition la Calciparine et les matériaux nécessaires pour son administration.

## CHOIX DES MALADES

Cette étude a été effectuée de décembre 1967 à mai 1968 chez les malades ayant bénéficié d'un traitement anticoagulant. Les patients de plus de 70 ans, ceux atteints d'hypertension, d'ulcère gastrique ou duodénal, d'insuffisance hépatique, ont été exclus. Désirant juger l'évolution des valeurs tout au long du premier mois suivant la nécrose myocardique, nous n'avons pas retenu les malades décédés avant la fin de la période d'observation, pas plus que ceux recevant déjà un traitement anti-

coagulant lors de leur admission à l'hôpital. Nous avons ainsi retenu 34 malades dont la moyenne d'âge est de 57 ans, comprise entre 36 et 69 ans. Quatre patients sont diabétiques.

Le diagnostic d'infarctus du myocarde a été posé selon un triple critère clinique, électrocardiographique (apparition d'une onde de Pardee, d'une onde Q de nécrose, modification de l'onde T) et biologique (élévation des transaminases glutamopyruviques, oxaloacétiques, de la créatine phosphokinase et de la lactico-déshydrogénase).

## Schéma de traitement

Les sujets ont été divisés au hasard en deux groupes, selon le jour pair ou impair de leur date de naissance. Le premier groupe a reçu un traitement d'acénocoumarol (Sintrom\* Geigy), le deuxième d'héparine calcique (Calciparine\* Choay) (tableau I).

Tous les malades des deux groupes ont reçu dès l'entrée un traitement anticoagulant sous forme d'héparine intraveineuse (Liquémine\* Roche) :

5 000 unités d'emblée plus 25 000 unités réparties sur 24 heures en perfusion. Les malades du groupe Sintrom\* recevaient simultanément ce médicament à raison de 6 à 8 mg par jour. Dès que la valeur du taux de prothrombine atteignait la zone d'efficacité clinique comprise entre 20 et 30 %, le traitement de Liquémine\* était interrompu et les doses de dicoumarine ajustées selon les valeurs du taux de prothrombine. La fréquence des contrôles et la posologie ont varié

en fonction de la sensibilité des patients à ce traitement. Pour des raisons dépendant du contrôle de l'héparinémie, le traitement par la Calciparine\* du deuxième groupe ne commençait qu'au matin suivant l'admission. Les doses initiales étaient de 2,5 mg par kilogramme de poids toutes les douze heures. L'efficacité du médicament a été évaluée par la mesure de l'effet antithrombinique. Le traitement d'urgence à l'entrée comportait les mesures habituelles de lutte contre l'état de choc, les troubles du rythme, l'insuffisance cardiaque et la douleur. Ultérieurement, la thérapeutique se limitait à l'usage de digitaliques (Cedilanid, Digoxine\* Sandoz) et de vasodilatateurs coronariens (Trinitrine\* Wander, Segontine\* Hoechst). Plusieurs malades souffrant soit d'infection pulmonaire consécutive à la stase, soit d'une infection urinaire, ont reçu des antibiotiques. Dans le groupe Sintrom\*, un diabétique était équilibré par le chlorpropamide et le régime, un autre par l'insuline Rapitard\* Novo et le régime (1 600 calories et 160 g d'hydrates de carbone dans les deux cas). Les deux autres diabétiques appartenaient au groupe Calciparine\*; ils ont reçu uniquement le régime diabétique. Quelques malades, parmi ceux qui présentèrent à la quatrième semaine une réponse du type diabétique à l'hyperglycémie provoquée, suivirent dès ce moment le même régime.

| Jours                            |                              | 1           | 2 | 10      | 20 | 30 |
|----------------------------------|------------------------------|-------------|---|---------|----|----|
| TRAITEMENT                       | Groupe I<br>(Sintrom *)      | Liquémine   |   |         |    |    |
|                                  |                              | Sintrom     |   |         |    |    |
|                                  | Groupe II<br>(Calciparine *) | Liquémine   |   | Sintrom |    |    |
|                                  |                              | Calciparine |   |         |    |    |
| Jours                            |                              | 1           | 2 | 10      | 20 | 30 |
| Examens chimiques :              |                              |             |   |         |    |    |
| Adhés. plaquettaire ..           |                              |             | + | +       | +  | +  |
| Cholestérol .....                |                              | +           | + | +       | +  | +  |
| Ac. gras libres .....            |                              | +           | + | +       | +  | +  |
| Triglycérides .....              |                              | +           | + | +       | +  | +  |
| Lipoprotéines .....              |                              | +           | + | +       | +  | +  |
| Acide urique .....               |                              | +           | + | +       | +  | +  |
| Hyperglycémie<br>provoquée ..... |                              |             |   |         |    | +  |

Tableau I

SCHEMA DU TRAITEMENT ANTICOAGULANT DANS LES DEUX GROUPES, ET REPARTITION DES DIFFERENTS EXAMENS DE LABORATOIRE

## Examens de laboratoire

Nous avons mesuré l'adhésivité plaquettaire au verre, le cholestérol, les triglycérides, les acides gras libres,

la répartition des lipoprotéines et l'acide urique (tableau I).

Ces mesures ont été effectuées à l'admission, le lendemain, entre le dixième et le douzième, le dix-huitième et le vingt-deuxième, et entre le vingt-huitième et le trentième jour de l'hospitalisation. Seule la mesure de l'adhésivité plaquettaire n'a pas toujours été pratiquée à l'entrée, cette analyse devant être exécutée dans les deux heures suivant la prise de sang.

Tous les examens étaient précédés d'une période de jeûne de 14 heures à part le prélèvement de sang fait à l'entrée. A la fin de la quatrième semaine, une épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale avec 100 g de glucose a été pratiquée chez 23 malades. Toutes ces prises de sang ont été effectuées par ponction veineuse, sauf pour l'épreuve d'hyperglycémie provoquée où l'on a utilisé du sang capillaire.

**L'adhésivité plaquettaire au verre** a été mesurée selon la méthode de Hellem [42], modifiée par Rosner [76]. Les valeurs normales sont comprises entre 26 et 54 %.

**Le cholestérol** a été dosé selon la méthode de Fintikakis [29], le taux des **acides gras libres** par celle de Zender [93]. Les valeurs normales pour le cholestérol sont comprises entre 1,3 et 2,6 g/l, celles des acides gras libres entre 345 et 837  $\mu\text{eq/l}$ .

Les **triglycérides** ont été dosés selon la méthode de Von Dunsbach [26] modifiée par Roth et Kalix [77]. Les valeurs normales se situent entre 63,5 et 120 mg pour 100 cc.

**L'électrophorèse des lipoprotéines** a été pratiquée sur papier selon Lees et Hatch [55]. L'analyse quantitative des courbes a été effectuée à l'aide d'un « scanner ». La répartition moyenne chez 12 étudiants en médecine en bonne santé est la suivante : lipoprotéines migrant dans la zone bêta 49,8 %, dans la zone prébêta 7,5 %, dans la zone alpha 42,7 %. A quatre reprises, la bande des prébêta n'est pas objectivable ; chez les huit autres témoins, elle représente 7 à 20 % des lipoprotéines.

**L'acide urique** a été dosé par la méthode à l'uricase [71] ; la limite supérieure de la normale est 70 mg/l.

**Les glycémies** ont été déterminées par la méthode à l'orthotoluidine [92].

**Le taux de prothrombine** a été évalué par la méthode de Quick [73], **l'activité antithrombinique** par celle de Raby [74].

## RESULTATS

Parallèlement au calcul des valeurs moyennes qui sont reportées au tableau II, nous avons estimé l'évolution des résultats par rapport à la valeur initiale. Nous avons ainsi la possibilité d'apprécier simultanément la variation et la dispersion des mesures.

**Evolution de l'adhésivité plaquettaire** (tableau II, fig. 1 et 2). Les deux groupes sont initialement différents. Dans celui traité par le Sintrom<sup>\*</sup> l'adhésivité plaquettaire au verre s'élève à 45,4 % le premier jour, elle tombe à 39 % au dixième jour, puis reste stable jusqu'à la fin de la durée de l'observation. Ces résultats sont compris dans les limites de la normale, la diminution n'est pas significative, la dispersion est large (fig. 1). Par contre, dans le groupe Calciparine<sup>\*</sup>, la valeur initiale est pathologique (62,8 %) ; comme pour le premier groupe, elle se normalise au dixième jour, mais cette différence entre la valeur initiale et celle du dixième jour est beaucoup plus importante et significative ( $p < 0,05$ ). La comparaison des fig. 1 et 2 montre clairement cette différence.

| Jours                            | 1     | 2     | 10    | 20    | 30    |
|----------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| <b>Adhés. plaq. au verre (%)</b> |       |       |       |       |       |
| Groupe I .....                   | 45,4  |       | 39,6  | 42,5  | 41,3  |
| Groupe II .....                  | 62,8  |       | 48,1  | 46    | 43,8  |
| Moyenne des deux groupes ....    | 54,6  |       | 44,2  | 44,4  | 42,7  |
| <b>Cholestérol (g/l)</b>         |       |       |       |       |       |
| Groupe I .....                   | 3,17  | 3,08  | 2,75  | 2,98  | 3,26  |
| Groupe II .....                  | 3,49  | 3,16  | 3,07  | 3,28  | 3,94  |
| Moyenne des deux groupes ....    | 3,34  | 3,12  | 2,96  | 3,13  | 3,66  |
| <b>Triglycérides (mg/100 cc)</b> |       |       |       |       |       |
| Groupe I .....                   | 207,4 | 129,1 | 208,6 | 232,6 | 232,2 |
| Groupe II .....                  | 186,4 | 130,2 | 230,1 | 272,9 | 285,7 |
| <b>Acides gras libres</b>        |       |       |       |       |       |
| Groupe I .....                   | 1310  | 1394  | 770   | 798   | 883   |
| Groupe II .....                  | 1166  | 1296  | 1191  | 1389  | 859   |
| <b>Prébêta-lipoprotéines (%)</b> |       |       |       |       |       |
| Groupe I .....                   | 13,8  | 8     | 23,2  | 24,9  | 24,5  |
| Groupe II .....                  | 16,1  | 6,4   | 16,4  | 14,3  | 24,8  |
| <b>Acide urique (mg/l)</b>       |       |       |       |       |       |
| Groupe I .....                   | 54,1  | 62,9  | 66,7  | 63    | 58,5  |
| Groupe II .....                  | 66,3  | 66,1  | 76,3  | 77,4  | 70,5  |
| Moyenne des deux groupes ....    | 60,9  | 64,5  | 71,5  | 70,4  | 64,9  |

Tableau II

VALEURS MOYENNES DES DIFFERENTS DOSAGES EFFECTUES DURANT LE MOIS SUIVANT L'INFARCTUS DU MYOCARDE

Groupe I : patients traités par l'acénocoumarol.

Groupe II : patients traités par l'héparine calcique.

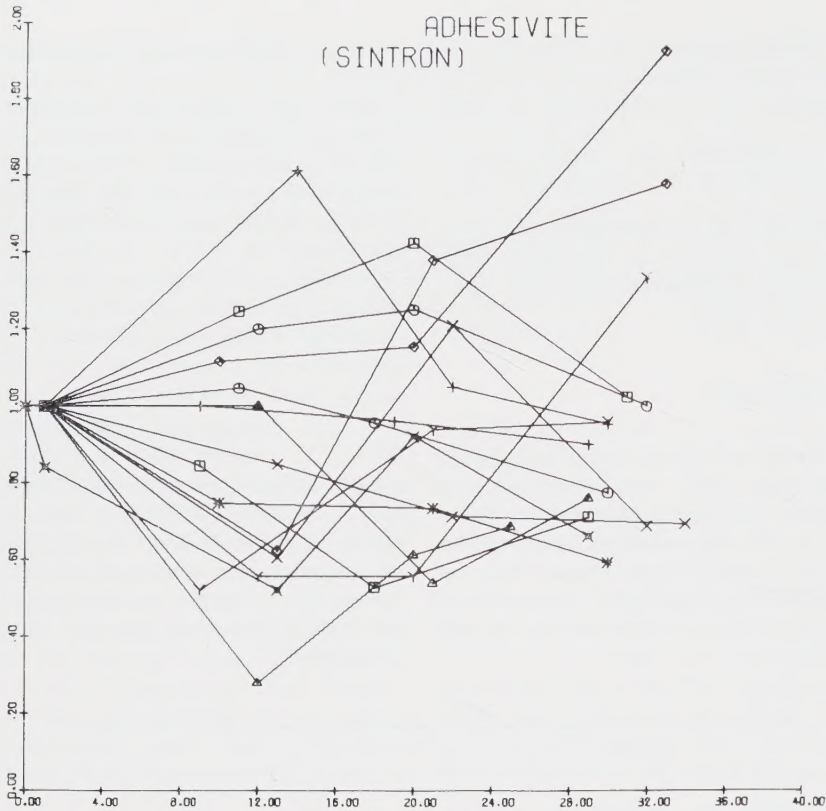


Fig. 1. — Evolution de l'adhésivité plaquettaire au verre par rapport à sa valeur initiale chez les malades traités au Sintrom\*.

Les figures 1 à 8 et 11, 12 ont été réalisées au moyen d'un traceur digital CALCOMP. L'ordonnée représente les variations percentuelles par rapport à la valeur initiale, l'abscisse le temps en jours. Chaque droite montre l'évolution des vapeurs d'un malade représenté par un symbole différent (carré, losange, cercle, croix, etc.).

(Travail effectué par le D<sup>r</sup> J.R. Scherrer à Brookhaven National Laboratory, N.Y., U.S.A.)

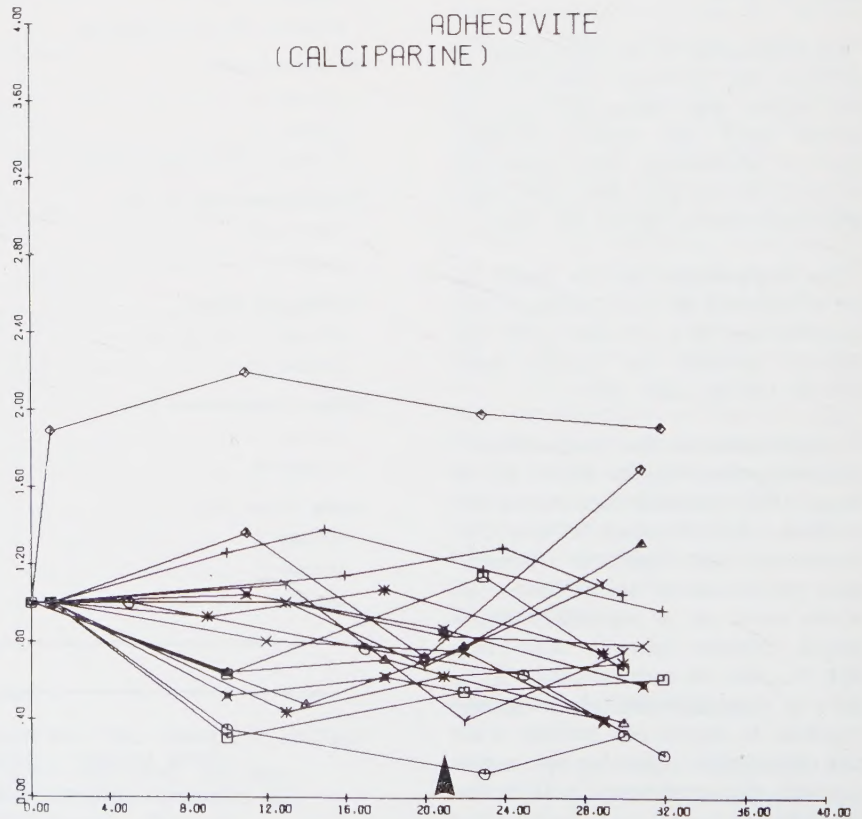


Fig. 2. — Evolution de l'adhésivité plaquettaire au verre par rapport à sa valeur initiale chez les malades traités à la Calciparine\*. Ce traitement est interrompu à la fin de la troisième semaine (Δ).

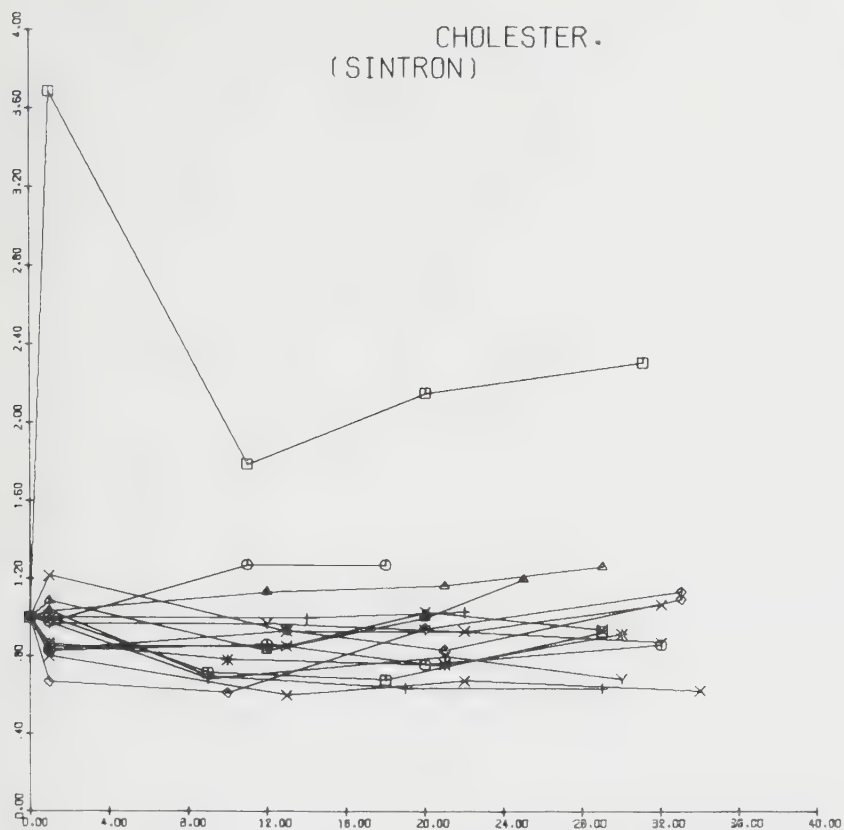


Fig. 3. — Evolution du cholestérol par rapport à sa valeur initiale chez les malades traités au Sintrom\*.

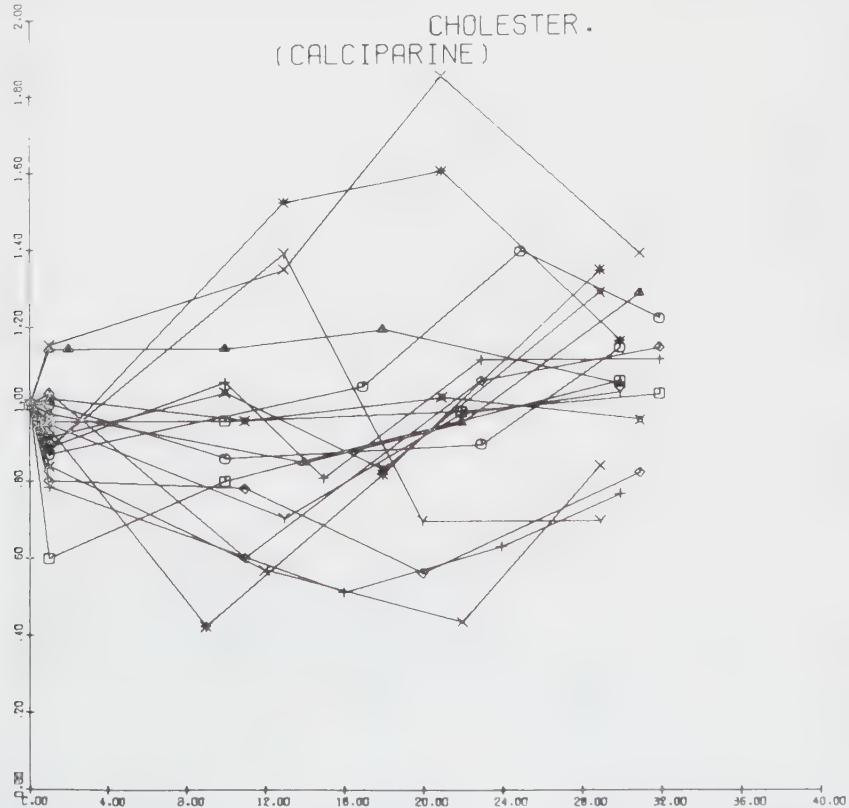


Fig. 4. — Evolution du cholestérol par rapport à sa valeur initiale chez les malades traités à la Calciparine\*. Ce traitement est interrompu à la fin de la troisième semaine.

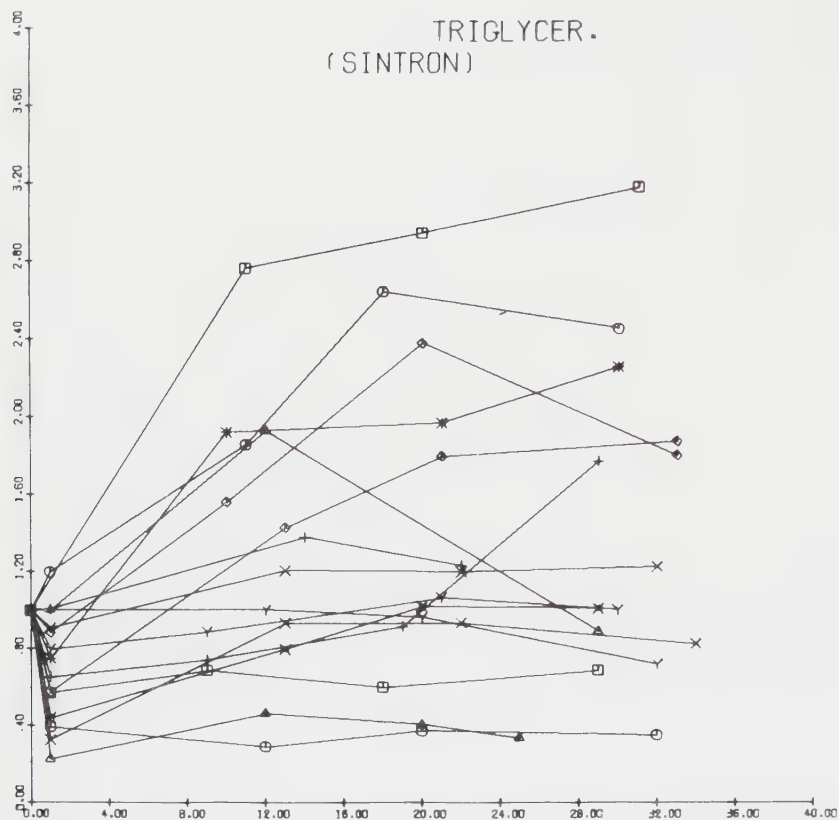


Fig. 5. — Evolution des triglycérides par rapport à leur valeur initiale chez les malades traités au Sintrom\*.

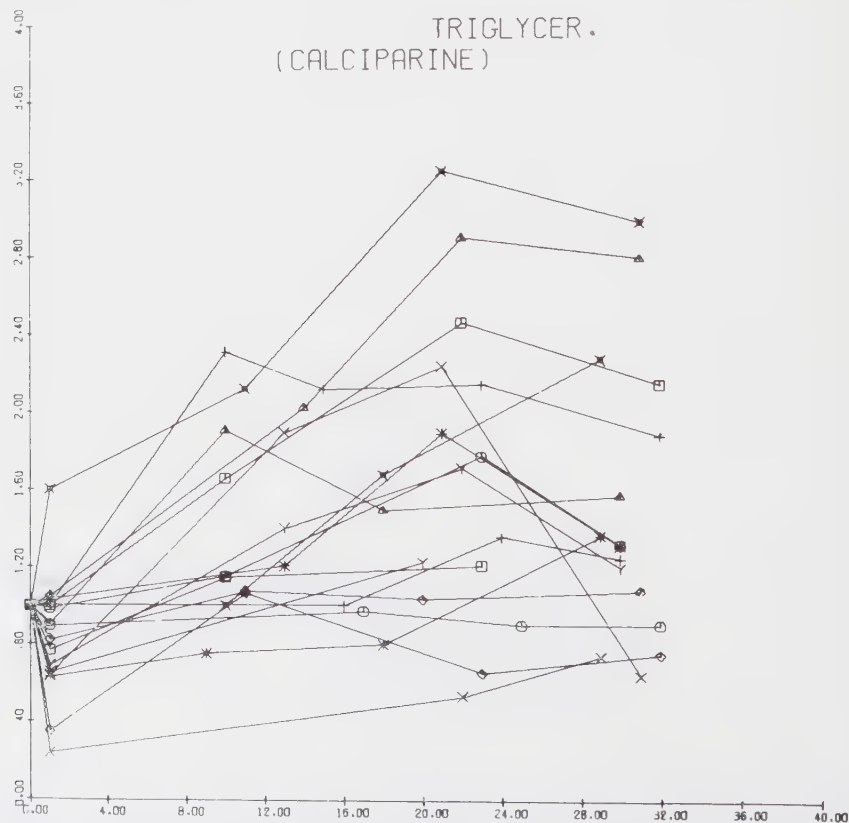


Fig. 6. — Evolution des triglycérides par rapport à leur valeur initiale chez les malades traités à la Calciparine\*. Ce traitement est interrompu à la fin de la troisième semaine.

AC.GR.LIB.  
(SINTRON)

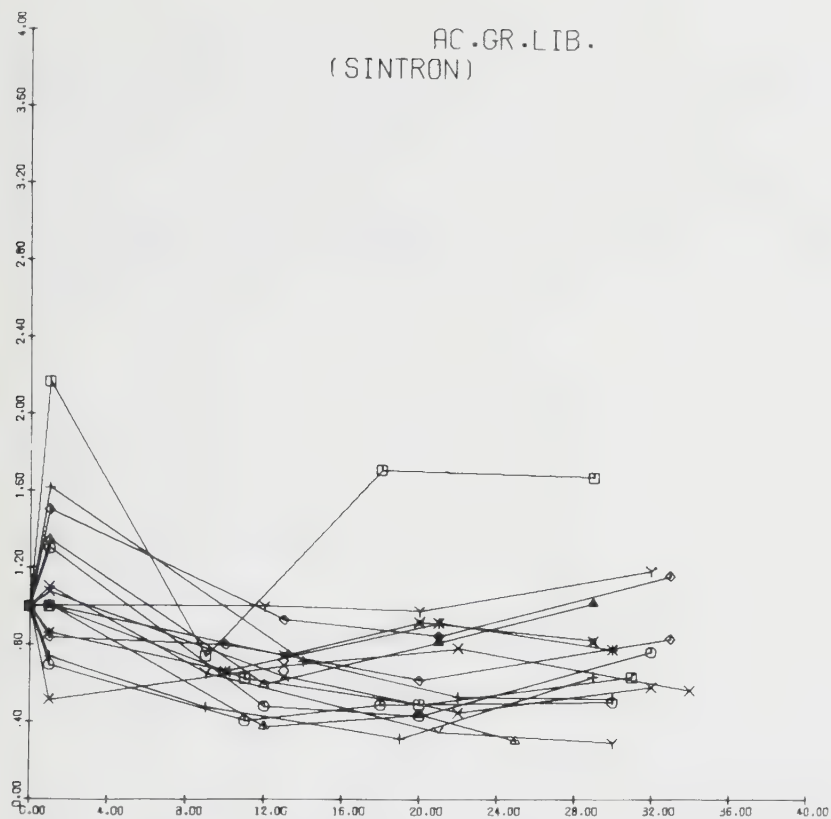


Fig. 7. — Evolution des acides gras libres par rapport à leur valeur initiale chez les malades traités au Sintrom\*.

AC.GR.LIB.  
(CALCIPARINE)

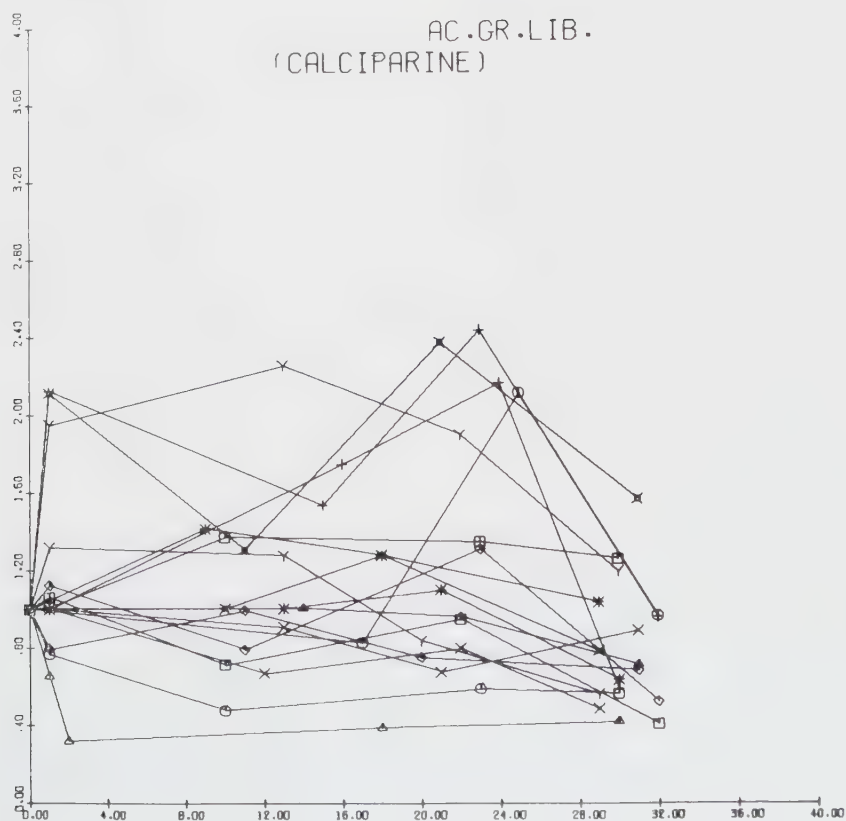


Fig. 8. — Evolution des acides gras libres par rapport à leur valeur initiale chez les malades traités à la Calciparine\*. Ce traitement est interrompu à la fin de la troisième semaine.

En étudiant la totalité des malades, nous trouvons également une diminution significative ( $p < 0,05$ ) de 10,4 % entre la première mesure et celle du dixième jour.

**Evolution du cholestérol** (tableau II, fig. 3 et 4). — Les deux groupes évoluent de façon comparable. Les valeurs enregistrées chez les malades recevant le dicoumarinique sont en moyenne légèrement plus faibles que celles du second groupe (tableau II), mais on est frappé par l'importance de la dispersion des résultats de celui-ci (fig. 4). Pour l'ensemble des malades, il se produit une chute du cholestérol au dixième jour qui ne représente plus alors que le 82,6 % de la valeur initiale, suivie d'une élévation progressive jusqu'au trentième jour. Cette élévation de 3,34 à 3,69 g/l entre la première et la dernière mesure est significative ( $p < 0,05$ ).

**Evolution des triglycérides** (tableau II, fig. 5 et 6). — Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes, dont l'évolution et la dispersion sont comparables (fig. 5 et 6). La valeur initiale moyenne est supérieure à la normale (Sintrom \* 207,4, Calciparine \* 186,5 mg/100 cc). La triglycéridémie se normalise le jour suivant, puis remonte progressivement jusqu'à la fin du mois. L'élévation entre le premier et le trentième jour n'est pas significative, elle l'est nettement, par contre, entre le deuxième et le trentième jour ( $p < 0,05$ ).

**Evolution des acides gras libres** (tableau II, fig. 7 et 8). — Le choix de l'anticoagulant semble avoir joué ici un rôle évident : les valeurs à l'entrée sont comparables pour les deux groupes (Sintrom \* 1310  $\mu$ eq/l, Calciparine \* 1166  $\mu$ eq/l). Le lendemain, lorsque tous les patients reçoivent de l'héparine en perfusion, ces valeurs

ne changent pas (1393 et 1296  $\mu$ eq/l). Par contre, le dixième jour, les acides gras libres se normalisent chez les sujets recevant la dicoumarine, alors que ceux qui sont traités à l'héparine conservent une valeur élevée jusqu'à la fin de cette thérapeutique. Cette différence disparaît à la fin du séjour lorsque tous les malades reçoivent

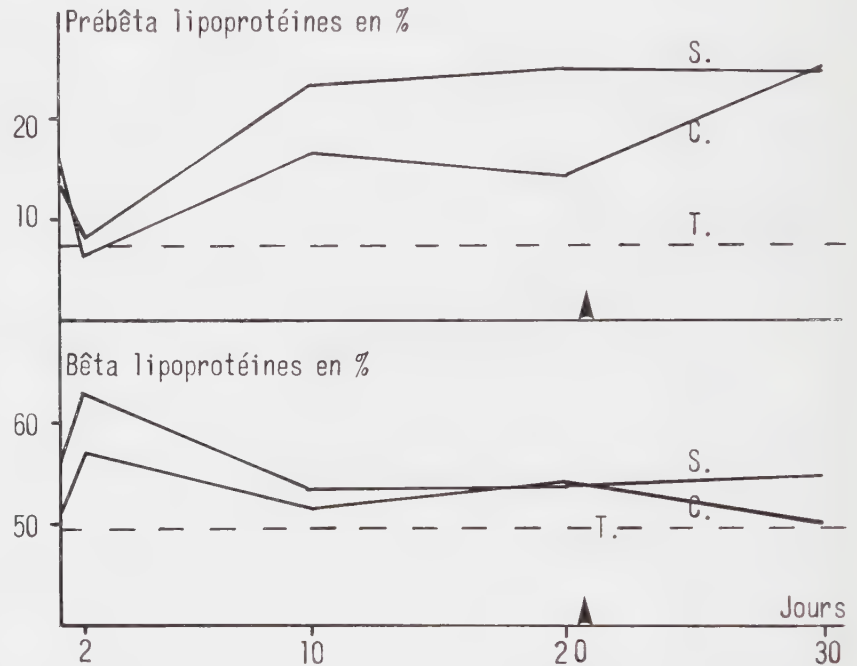


Fig. 9. — Evolution de la valeur moyenne des bêta et des prébêta-lipoprotéines chez les malades traités au Sintrom\* (S) et à la Calciparine (C). La valeur moyenne des bêta et des prébêta-lipoprotéines d'un groupe témoin (T) est représentée par la ligne horizontale en traits discontinus. La flèche (Δ) indique l'arrêt de la Calciparine\*.

| Prébêta-lipoprotéines des malades et des témoins |          |         |          |           |         |          |
|--------------------------------------------------|----------|---------|----------|-----------|---------|----------|
| Jour                                             | Groupe I | Témoins | p        | Groupe II | Témoins | p        |
| 1 .....                                          | 13,8 %   |         | < 0,05   | 16,1 %    |         | < 0,01   |
| 2 .....                                          | 8,0 %    |         | > 0,05   | 6,4 %     |         | > 0,05   |
| 10 .....                                         | 23,2 %   | 7,5 %   | < 0,0005 | 16,4 %    | 7,5 %   | < 0,01   |
| 20 .....                                         | 24,9 %   |         | < 0,0005 | 14,3 %    |         | < 0,05   |
| 30 .....                                         | 24,5 %   |         | < 0,0005 | 24,8 %    |         | < 0,0005 |

**Tableau III**  
COMPARAISON ENTRE L'EVOLUTION DES PREBETA-LIPOPROTEINES DES DEUX GROUPES DE MALADES

Groupe I traité par l'acénocoumarol.

Groupe II traité par l'héparine calcique.

Les prébêta-lipoprotéines sont significativement plus élevées chez les malades que chez les témoins, sauf au deuxième jour (perfusion d'héparine intraveineuse).

le Sintrom\* (trentième jour : 883 et 859  $\mu\text{eq/l}$ ). Les fig. 7 et 8 montrent cette différence et en particulier l'importante dispersion des résultats chez les malades traités à la Calciparine\*.

**Electrophorèse des lipoprotéines** (tableau III, fig. 9 et 10). — La répartition des bêta-lipoprotéines de nos patients n'est pas sensiblement différente de celle du groupe témoin, sauf au deuxième jour où elles sont légèrement plus élevées. Par contre, la bande des prébêta-lipoprotéines se distingue nettement de celle des témoins (fig. 9). Le premier jour, elle est déjà significativement plus élevée que chez les témoins ( $p < 0,05$ ). Cette différence disparaît pendant la période de traitement à la Liquémine\* i-v. Mais dès le dixième jour, les prébêta-lipoprotéines des malades recevant du Sintrom\* sont trois fois plus importantes que celles des témoins ( $p < 0,001$ ). Dans le groupe Calciparine\*, il se produit également une élévation de cette fraction ; bien que significative, elle est toutefois moins nette ( $p < 0,01$  et  $p < 0,05$ ). Après l'arrêt de l'héparine calcique, les deux groupes ne sont plus différents (tableau III). Pour chaque groupe, l'élévation entre le premier et le trentième jour est significative ( $p < 0,05$ ).

Comme cela est prévisible, il existe une corrélation positive entre l'élévation des prébêta-lipoprotéines de nos malades et la valeur de leurs triglycérides ; sa consistance est bonne, puisque le coefficient de corrélation de Bravais Pearson est égal à 0,58 (fig. 10).

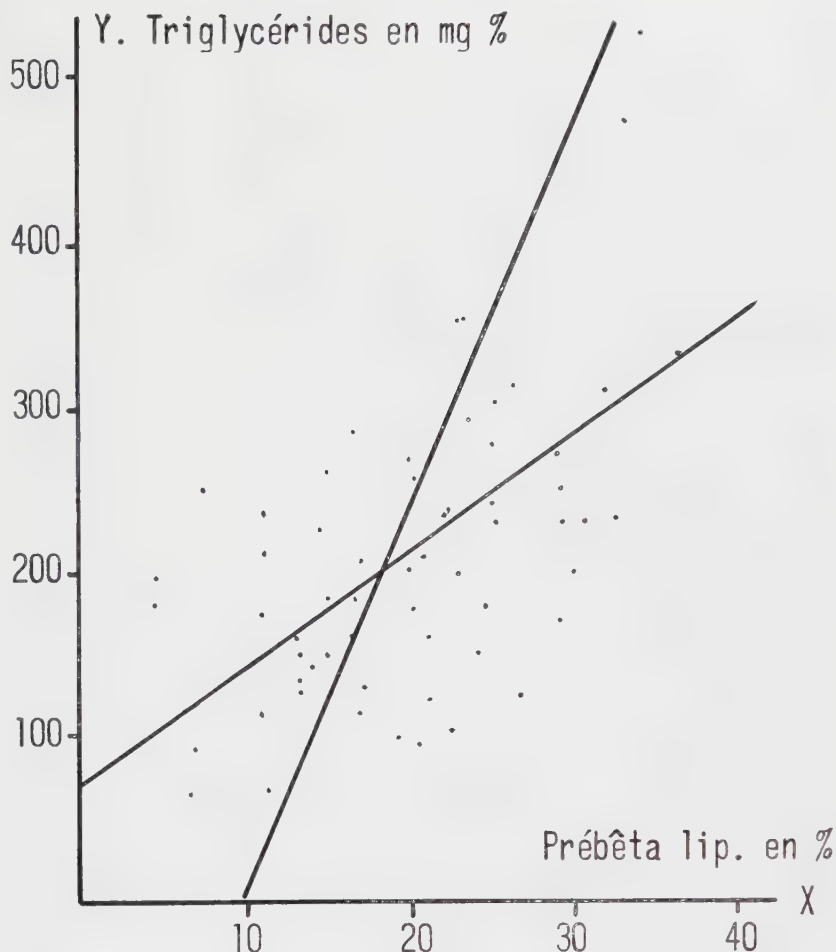


Fig. 10. — Etude de la corrélation entre les triglycérides et les prébêta-lipoprotéines, avec les deux droites de régression :  
 $Y = a + bX = 70 + 7,1 \times X$   
 $X = a + bY = 10 + 0,047 \times Y$

**Evolution de l'acide urique** (fig. 11 et 12). — La valeur initiale du groupe traité à l'héparine calcique est plus

élevée que celle du groupe recevant l'acénocoumarol, dont la dispersion est plus importante (fig. 11). En raison de ces différences, nous n'avons retenu que l'analyse de l'ensemble des résultats. La présence de quatre femmes dans ce groupe ne modifie que de façon négligeable les résultats. A l'entrée, l'uricémie est normale (60,9 mg/l), elle s'élève significativement jusqu'à 71,5 mg/l au dixième jour, puis redescend à 64,9 mg/l à la fin du séjour. Le nombre des patients hyperuricémiques passe de 22,2 % à l'entrée à 46,6 % au dixième jour, pour retomber à 28,1 % après un mois. Aucun malade n'a présenté de manifestation clinique de goutte pendant cette période.

Hyperglycémie provoquée par 100 g de glucose per os (en g/l)

| Temps .....  | 0'               | 30'    | 60'      | 120'     | 180'     | 240'            |
|--------------|------------------|--------|----------|----------|----------|-----------------|
| Malades ...  | 1,02             | 2,08   | 2,27     | 1,94     | 1,36     | 1,03            |
| Témoins .... | 0,99             | 1,82   | 1,47     | 1,21     | 0,93     | 0,90            |
| p .....      | < 0,35<br>> 0,05 | < 0,01 | < 0,0005 | < 0,0005 | < 0,0005 | < 0,1<br>> 0,05 |

Tableau IV

COMPARAISON ENTRE L'HYPERGLYCEMIE PROVOQUEE DE 24 MALADES A LA QUATRIEME SEMAINE D'UN INFARCTUS DU MYOCARDE AVEC CELLE D'UN GROUPE TEMOIN COMPOSE DE 46 SUJETS EN BONNE SANTE

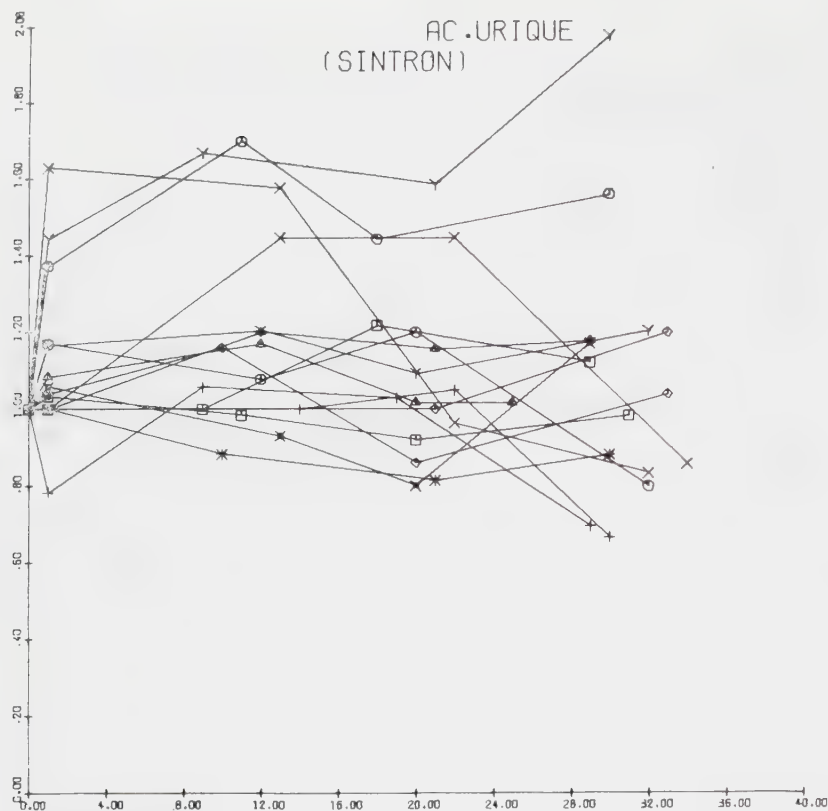


Fig. 11. — Evolution de l'acide urique par rapport à sa valeur initiale chez les malades traités au Sintrom\*.

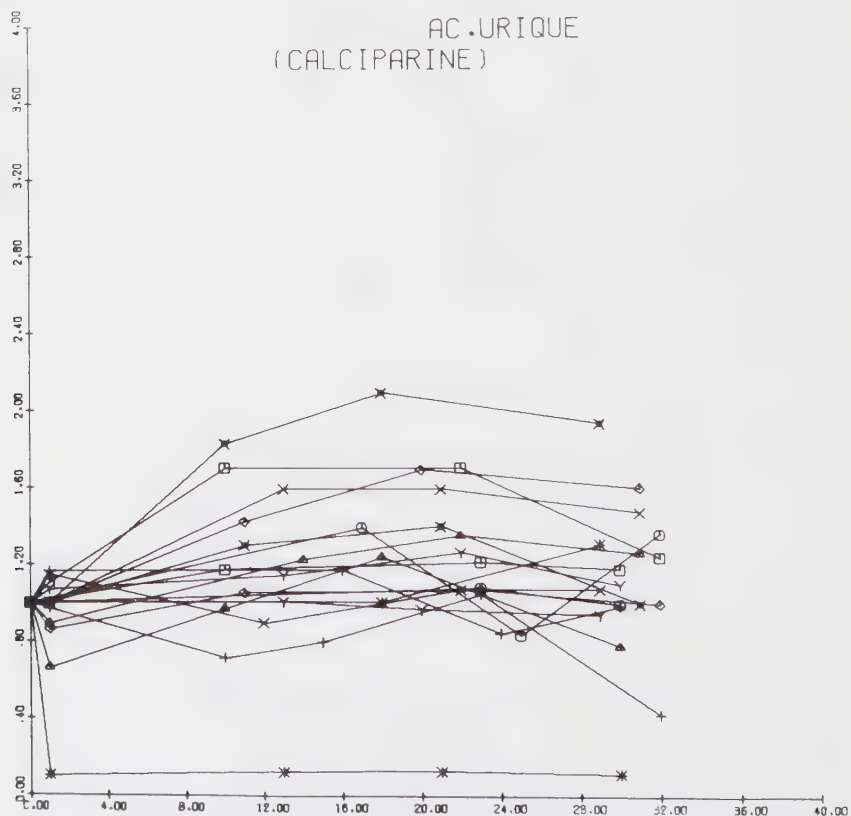


Fig. 12. — Evolution de l'acide urique par rapport à sa valeur initiale chez les malades traités à la Calciparine\*. Ce traitement est interrompu à la fin de la troisième semaine.

#### Tolérance au glucose (tableau IV).

— L'épreuve d'hyperglycémie provoquée a été pratiquée à la fin de la période d'observation, lorsque tous les malades recevaient du Sintrom\* ; c'est pourquoi nous ne considérons que l'ensemble des patients. Les diabétiques n'ont pas participé à ce test. Nous avons établi une comparaison statistique avec un groupe témoin. L'augmentation de la glycémie des malades est nettement significative, surtout aux 60<sup>e</sup> et 120<sup>e</sup> minutes (tableau IV). La réponse obtenue est comparable à celle d'un sujet atteint d'un diabète latent. Sur 24 malades testés, cinq seulement (20,8 %) ont une réponse normale.

## DISCUSSION

### Modification de l'adhésivité plaquettaire au verre

La première valeur moyenne de l'adhésivité plaquettaire au verre est différente de façon significative dans chaque groupe, bien que les malades aient été répartis au hasard et que le prélèvement ait été pratiqué dans des conditions identiques. Cette différence se retrouve également dans la mesure de l'acide urique sans que nous ayons pu mettre en évidence chez nos patients une relation entre l'hyperadhésivité plaquettaire et l'hyperuricémie.

Pour la totalité des malades, l'adhésivité plaquettaire au verre n'est élevée que dans 41,4 % des cas avec une valeur moyenne de 54,6 %. Ces chiffres sont bas comparativement à ceux rapportés dans la littérature : Bouvier et Collaborateurs [10], avec la même méthode, trouvent une adhésivité moyenne de 64 % entre le 5<sup>e</sup> et le 14<sup>e</sup> jour suivant l'infarctus, la normalisation des valeurs ne se produisant qu'à la quatrième semaine d'évolution, alors qu'elle apparaît au dixième jour chez nos patients. Breddin [14], avec un test d'agglutination plaquettaire différent, a observé que le quatre-vingt-dix pour cent des sujets ayant eu un infarctus récent présente une adhésivité élevée, et que le cinquante pour cent des témoins entre 40 et 49 ans a un test pathologique. Murphy et Mustard [62] notent une élévation significative de l'adhésivité plaquettaire chez les artérioscléreux et relèvent une excellente corrélation avec l'augmentation du turnover et la diminution de la survie plaquettaire. Gooding et Entknapp [35] ne retrouvent, par contre, pas de différence entre l'adhésivité des sujets normaux et celle des coronariens.

Les résultats de ces différents travaux diffèrent considérablement, bien que l'ensemble des auteurs admette une modification du comportement plaquettaire dans les affections thrombosantes. Ces différences paraissent essentiellement dues au très grand nombre de méthodes utilisées [67, 40]. Il est encore plus important de relever que ces variations peuvent se produire chez un même individu d'un moment à l'autre : Harrison [39] trouve par la mesure de la densité optique des différences notables suivant les conditions de prélèvement (repos, activité physique, stress, etc.) ; Borchgrevink [8] a également relevé avec la méthode de Hellem des variations individuelles chez les sujets vasculaires.

La différence initiale de l'adhésivité plaquettaire au verre entre nos deux groupes est trop importante pour qu'on puisse comparer l'action des deux anticoagulants administrés. Dans chaque groupe, il se produit une diminution de l'adhésivité au dixième jour ; seule celle du groupe recevant la Calciparine\* est significative, ce qui peut s'expliquer par le fait que le groupe Sintrom\* avait à l'entrée une adhésivité moyenne normale.

L'action des anticoagulants est appréciée différemment suivant les auteurs. Hellem [42] a observé que l'héparine abaisse toujours l'adhésivité plaquettaire au verre « in

vitro ». Hugues [52] n'a pas remarqué « in vitro » de modification de l'accolement des plaquettes aux fibres collagènes en présence d'héparine ou de dicoumarine. Mac Donald [58] a montré que l'héparine administrée longtemps à faibles doses chez les coronariens diminue la régénération de la thromboplastine et tend à normaliser l'adhésivité plaquettaire au verre. Murphy et Collaborateurs ont constaté que l'héparine [63] entraînait un allongement de la survie plaquettaire et une diminution du turnover et de l'index plaquettaire, mais l'utilisation de faibles doses d'héparine produisait à la fin de l'action du médicament un rebondissement de l'index plaquettaire. Ils n'ont pas pu empêcher la formation de thrombus dans les vaisseaux sanguins dont la paroi avait été lésée, mais ont pu prévenir leur apparition dans des shunts extra-corporels, ce qui démontre l'importance du rôle joué par l'endothélium. Avec le Dicoumarol [61], ils ont remarqué que des doses prolongeant le temps de Quick de 14 à 17,8 secondes produisaient paradoxalement une augmentation de l'index plaquettaire, alors que des doses thérapeutiques doublant le temps de prothrombine provoquaient une diminution de cet index et une augmentation de la survie des thrombocytes. Ces auteurs supposent que les modifications de l'économie plaquettaire par ces deux médicaments sont consécutives plus à une modification du système de la coagulation qu'à une action directe sur l'adhésivité [60].

### Variation des lipides

Le taux du cholestérol, nettement pathologique dans nos deux groupes, s'abaisse au dixième jour jusqu'à 82,6 % de sa valeur initiale, puis remonte progressivement. La valeur au trentième jour est significativement plus élevée qu'au premier jour ( $p < 0,05$ ). Ces résultats correspondent à ceux rapportés dans la littérature [44], et en particulier à ceux de Tibblin [86]. Cet auteur a suivi l'évolution des lipides chez 24 malades pendant un an après l'infarctus du myocarde. Il trouve un taux moyen de cholestérol de 3,1 g/l au moment de l'infarctus, s'abaissant transitoirement deux semaines plus tard au 84 % de sa valeur initiale.

L'évolution des triglycérides est semblable dans nos deux groupes. La valeur élevée du premier jour est explicable par le fait que plusieurs malades n'étaient pas à jeun au moment de l'hospitalisation. Le lendemain, après une diète complète, et alors que tous recevoient de la Liquémine\* en perfusion i.v., la triglycéridémie se normalise. Au cours des quatre semaines suivantes, nous assistons à une élévation significative qui atteindra le 180 % de la valeur au deuxième jour pour le groupe Sintrom\* et le 220 % pour le groupe Calciparine\*. Ces chiffres sont comparables à ceux que mentionnent Albrink [1] et Braunsteiner [12]. Tibblin [86], poursuivant son étude pendant douze mois, a constaté que la triglycéridémie ne se normalisait qu'après un an, tandis que le taux de cholestérol restait élevé. Selon Carlson [16], cette hypertriglycidémie serait plus particulièrement le

fait des jeunes coronariens de moins de 50 ans, alors que chez les sujets plus âgés, c'est l'augmentation du cholestérol qui prédomine. Hellström [43] ne retrouve pas cette différence suivant la classe d'âge, mais montre que sur 73 sujets ayant survécu une année à leur infarctus, 24,7 % ont une hypertriglycéridémie et une hypercholestérolémie, 20,6 % une hypertriglycéridémie isolée, 13,7 % une hypercholestérolémie seule, tandis que 41 % des sujets a normalisé ses lipides.

Warenbourg [90] et Szostack [85] ont montré chez des sujets normaux et artérioscléreux une diminution de la triglycéridémie après l'injection d'héparine intraveineuse. Dans nos deux groupes, nous constatons une normalisation du taux des triglycérides qui coïncide avec l'utilisation de l'héparine i.v. Cet effet ne persiste pas avec l'administration de ce médicament par voie sous-cutanée. Les valeurs moyennes sont même légèrement supérieures à celles du groupe recevant le dicoumarinique, la différence n'est toutefois pas significative. Il est probable que l'action hypolipémiante de l'héparine-retard n'est pas suffisante pour abaisser les triglycérides. Il est cependant intéressant de relever que ces mêmes doses suffisent à diminuer significativement les prébêta-lipoprotéines, qui remontent après l'arrêt du traitement.

L'élévation des triglycérides endogènes s'accompagnant d'une élévation des lipoprotéines migrant dans la zone des prébêta-lipoprotéines [30], il est normal de s'attendre à une augmentation de cette fraction au cours de l'infarctus du myocarde. En utilisant la technique de l'électrophorèse sur papier, nous confirmons les résultats de la littérature [4, 25, 72, 82]. Il convient d'interpréter avec prudence les résultats, si on intègre les surfaces obtenues sur la bande de papier, et de les considérer avant tout comme un ordre de grandeur, car souvent la bande des prébêta-lipoprotéines ne figure que comme une traînée à la suite des bêta-lipoprotéines ; il est alors difficile de séparer les deux surfaces. D'autre part, l'absorption du colorant par les différentes fractions n'est pas toujours identique. Malgré ces difficultés, la répartition des lipoprotéines chez les malades se distingue significativement de celle du groupe témoin. Pour les bêta-lipoprotéines, on constate une élévation au deuxième jour, suivie d'une chute dix jours plus tard qui correspond à la chute du cholestérol [31]. Le choix de l'anticoagulant n'influence pas cette évolution ; il n'en va pas de même pour les prébêta-lipoprotéines : sous perfusion de Liquémine<sup>\*</sup>, les valeurs des deux groupes sont identiques à celles des témoins ; par la suite, les prébêta-lipoprotéines augmentent de façon beaucoup plus nette lors de l'administration de Sintrom<sup>\*</sup> que de Calciparine<sup>\*</sup>. Il apparaît même une différence significative entre les deux groupes au vingtième jour. Après l'arrêt de l'héparine, les deux groupes ne sont plus distincts. Cette évolution démontre que l'héparine sous-cutanée a une action lipolytique moins marquée que lorsque est administrée par voie intraveineuse (fig. 9).

Le taux des acides gras libres est anormalement élevé chez nos patients durant la période aiguë de la maladie.

Dans le groupe Calciparine<sup>\*</sup>, cette élévation se prolonge jusqu'à l'arrêt du traitement héparinique. L'explication de ce phénomène est relativement simple : les acides gras libres proviennent de l'hydrolyse des triglycérides ; leur mobilisation dépend de plusieurs facteurs ; parmi ceux qui la stimulent, nous relèverons les hormones anté-hypophysaires, les glucocorticoïdes, l'adrénaline, le stress, le jeûne et l'administration d'héparine. L'insuline, au contraire, l'inhibe [32]. Au moment de la nécrose myocardique, plusieurs de ces facteurs sont réunis et provoquent l'élévation des acides gras libres.

Une telle élévation devrait entraîner une recrudescence des phénomènes thrombotiques. Hoak et Connor [47, 48] ont cependant supposé que l'effet thrombogénique des acides gras libres n'apparaît que lorsque les différents sites de liaison avec l'albumine [36] sont tous saturés. Cette hypothèse pourrait trouver sa confirmation dans l'étude d'Oliver [69], qui a observé une augmentation des arythmies et des décès subits chez les malades atteints d'un infarctus du myocarde ayant une augmentation des acides gras libres supérieurs à 1 200 µeq/l. Oliver attribue ces complications à l'augmentation des besoins du cœur en oxygène, résultant de l'élévation des catécholamines et des acides gras libres. Il est tentant de postuler parallèlement que l'excès d'acides gras libres non liés à l'albumine, lorsque les possibilités de fixation à celle-ci sont dépassées, favorise la formation de thromboses intramurales et pulmonaires, entraînant ainsi des complications cardiaques fatales. Si l'on admet cette hypothèse, l'utilisation d'héparine serait discutable en raison de son action sur la lipoprotéine lipase qui provoque l'augmentation des acides gras libres. Nous n'avons cependant pas constaté plus de troubles du rythme chez les malades soumis à l'héparine que chez ceux recevant le dicoumarinique. Il faut toutefois signaler que les patients décédés précocement n'ont pas été incorporés à cette étude.

Alors que l'évolution des acides gras libres du premier groupe traité par l'acénocoumarol est relativement le même pour tous les sujets, il existe une grande dispersion au dixième et au vingtième jour chez ceux recevant l'héparine calcique (fig. 8). L'explication de cette dispersion pourrait être une activité différente du facteur de clarification suivant les individus. Slack [81] a démontré en effet une inhibition de cet enzyme chez les coronariens, qui serait en corrélation avec l'existence ou l'absence d'antécédents héréditaires vasculaires.

Si l'augmentation des acides gras libres que nous venons de décrire est explicable, les causes des modifications des lipoprotéines, du cholestérol et des triglycérides restent encore hypothétiques. Récemment, Fredrikson [31] a suggéré que la chute des bêta-lipoprotéines et du cholestérol au dixième jour pourrait être due à une accélération du catabolisme lipidique ou à une diminution de la synthèse des lipoprotéines ; les restrictions diététiques imposées aux malades durant les premiers jours pourraient également jouer un rôle. Quant à l'élévation tardive des triglycérides et des prébêta-lipoprotéines,

elle serait consécutive à la reconversion progressive de l'excès d'acides gras libérés pendant les premières heures de l'infarctus. Il est cependant étonnant que cette hypertriglycéridémie persiste pendant plusieurs semaines, alors que l'hyperproduction d'acides gras libres ne dure que quelques heures. La diminution de la tolérance au glucose est une autre explication possible à l'augmentation des lipoprotéines légères et des triglycérides dans le plasma.

## Relation entre l'adhésivité plaquettaire et les lipides

En divisant arbitrairement nos malades en deux groupes, le premier réunissant des sujets ayant une adhésivité plaquettaire initiale supérieure à 55 % (moyenne 71 %), le second ceux dont l'adhésivité plaquettaire ne dépassait pas 50 % (moyenne 45,1 %), nous ne trouvons aucune différence statistique dans le taux des lipides. Inversement, les patients dont la triglycéridémie est supérieure à 150 mg/100 cc n'ont pas une adhésivité plaquettaire différente de ceux dont la triglycéridémie est inférieure à 150 mg/100 cc. En comparant l'évolution des triglycérides et de l'adhésivité plaquettaire, nous constatons que les premières valeurs augmentent tandis que l'adhésivité se normalise. Ces résultats ne correspondent pas à ceux de Renzenbrink [75], qui a trouvé une élévation significative de l'agrégation plaquettaire chez les malades ayant une hypertriglycéridémie très élevée.

Plusieurs travaux ([47, 48, 53, 59] ont montré que les acides gras libres, surtout les saturés, favorisent l'agrégation des plaquettes. A l'entrée, nos malades ont effectivement une adhésivité plaquettaire pathologique associée à une élévation des acides gras libres, mais nous observons que dans le groupe où cette élévation est maintenue par l'administration d'héparine calcique jusqu'au vingtième jour, l'adhésivité plaquettaire se normalise déjà au dixième jour. Bridges [15] a également démontré que l'effet des acides gras libres est transitoire, que l'adhésivité plaquettaire se normalise plus rapidement que le taux des acides gras libres mobilisés par une injection d'hormone de croissance.

## Tolérance au glucose

Le 79,2 % de nos patients considérés comme non diabétiques à l'entrée présente une diminution de la tolérance au glucose. La différence avec un groupe témoin, composé — il est vrai — de sujets de moins de trente ans, est très significative (tableau IV).

Cette notion n'est pas nouvelle [11, 17, 70, 84, 89]. Datey [21] a constaté que cette diminution, observée chez 65 à 70 % des malades souffrant d'un infarctus frais, persiste dans 15 % des cas après un an.

L'existence d'une relation entre l'hyperlipémie des vasculaires et la perturbation de leur métabolisme des hydrates de carbone est très vraisemblable. Braunsteiner [12]

a trouvé chez 30 malades présentant une hypertriglycéridémie associée à une augmentation des préβ<sub>2</sub>-lipoprotéines et une diminution de la tolérance aux hydrates de carbone, 25 cas d'ischémie cardio-vasculaire.

Dans nos deux groupes, nous avons obtenu au trentième jour une hypertriglycéridémie dans 93 % des cas, une augmentation des préβ<sub>2</sub>-lipoprotéines dans 96 % des cas, et 79,2 % des malades avaient une courbe d'hyperglycémie provoquée pathologique. Ce tableau biologique correspond à celui que présentent les malades atteints d'une hyperlipémie induite par les hydrates de carbone. La cause de ce désordre métabolique pourrait être soit héréditaire (une hyperlipémie familiale légère, éventuellement hétérozygote) [12], soit acquise. La grande fréquence des maladies vasculaires chez les parents, l'existence possible d'un facteur antagoniste de l'insuline [87] sont des arguments en faveur d'une étiologie familiale, alors que le rôle de l'obésité [50] et de l'hypernutrition [2] dans les pays à haut niveau social suggère l'existence d'une anomalie acquise.

## Evolution de l'acide urique

Dans 22,2 % des cas, nos malades présentent une uricémie supérieure à 70 mg/l à leur admission. Dix jours plus tard, ce pourcentage s'élève à 46,6 %. L'élévation moyenne de l'acide urique passant de 60,9 à 71,3 % est significative.

L'association d'une hyperuricémie et de maladies vasculaires a déjà été décrite en 1951 par Gertler, Garn et Levine [34], qui la trouvent chez 48 % des malades ayant eu un infarctus. Kohn [54] et Spring [84] ont trouvé une incidence encore plus élevée touchant respectivement 79 et 89,2 % de leurs patients.

Parallèlement, plusieurs auteurs ont décrit une corrélation entre l'hyperuricémie et l'hyperlipémie, aussi bien dans la goutte que dans les affections vasculaires [79, 5, 28, 38]. Reprenant sept travaux différents, Berkowitz [6] a trouvé 37 % d'hyperuricémiques parmi 191 hypercholestérolémiques. Lui-même n'a observé cette corrélation que chez les sujets présentant simultanément une élévation des triglycérides. Cependant, Myers et Collaborateurs [68] ont récemment mis en doute ces associations.

L'étiologie de cette hyperuricémie n'est pas totalement éclaircie, de multiples facteurs ont été évoqués. Breckenridge [13] suggère la possibilité d'une atteinte tubulaire, les médicaments diurétiques et les ganglioplégiques ne suffisant pas à eux seuls à expliquer l'élévation de l'acide urique. Nos malades n'ont d'ailleurs pas reçu de tels médicaments. L'augmentation de l'acide lactique chez les artérioscléreux pourrait inhiber la sécrétion tubulaire [79]. L'augmentation de l'adhésivité plaquettaire entraînant une diminution de la survie des thrombocytes pourrait également contribuer à élever le taux de l'acide urique [83]. Nous n'avons cependant pas mis en évidence dans notre série une corrélation entre l'adhésivité plaquettaire et le taux d'acide urique ; ces deux valeurs évoluent en sens inverse l'une de l'autre.

## CONCLUSIONS

Ce travail met en évidence les notions d'une modification du comportement plaquettaire, du métabolisme des lipides, du glucose et de l'acide urique lors d'infarctus du myocarde.

Les modifications de l'adhésivité plaquettaire au verre nous semblent moins importantes que ne l'ont décrit d'autres auteurs ; le retour à la normale est également plus précoce.

Les anomalies du transport des lipoprotéines et les variations du cholestérol, des triglycérides et des acides gras libres correspondent à celles que Fredrikson a récemment analysées [31]. L'élévation des prébêta-lipoprotéines et des triglycérides, associée à une diminution de la tolérance aux hydrates de carbone, est importante.

La relation entre l'hyperadhésivité plaquettaire et l'augmentation des lipides n'est pas clairement établie. D'autres atteintes du système de la coagulation pourraient contribuer à modifier l'adhésivité plaquettaire.

Le pourcentage des hyperuricémiques est augmenté chez nos malades. Cette hyperuricémie s'élève significativement entre le premier et le dixième jour de l'infarctus. L'hypothèse d'une insuffisance tubulaire transitoire nous paraît plausible.

Nous n'avons pas trouvé un effet différent de l'héparine calcique et de l'acénocoumarol sur l'évolution de l'adhésivité plaquettaire au verre. En revanche, l'héparine agit sur le métabolisme des lipides en diminuant les prébêta-lipoprotéines, bien que les triglycérides restent élevées. L'effet hypolipémiant de ce médicament est moins marqué en administration sous-cutanée que par voie intraveineuse ; de plus, son action lipolytique semble répondre à des facteurs de sensibilité individuelle.

Au terme de ce travail, il nous paraît important de souligner le rôle joué par les anomalies que nous avons décrites dans la genèse des affections coronariennes. Il est démontré que les perturbations du transport des lipides préexistent à l'infarctus du myocarde [31] ; la multiplication des études épidémiologiques nous permettra à l'avenir de mieux les comprendre, de dépister précocement les risques de coronaropathies et peut-être de les prévenir.

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] ALBRINK M.J. and MAN E.B. — Serum triglycerides in coronary artery disease. *Arch. intern. Med.*, 1959, **103**, 4-8.
- [2] ALBRINK M.J. — Diet and cardiovascular disease. *J. amer. diab. Ass.*, 1965, **46**, 26-29.
- [3] ARDLIE N.G., KINLOUGH R.L. and SCHWARTZ C.J. — « In vitro » thrombosis and platelet aggregation in myocardial infarction. *Brit. med. J.*, 1966, 888-891.
- [4] BARR D.O., RUSS E.M. and EDER H.A. — Protein-lipid relationships in human plasma, in atherosclerosis and related conditions. *Amer. J. Med.*, 1951, **11**, 480-493.
- [5] BENEDECK T.G. — Correlation of serum uric-acid in normal, gouty and atherosclerotic men. *Ann. intern. Med.*, 1967, **66**, 851-861.
- [6] BERKOWITZ D. — Blood lipid and uric-acid interrelationships. *J. amer. med. Ass.*, 1964, **190**, 856-858.
- [7] BIZZOZERO J. — Ueber einen neuen Formbestandtheil des Blutes und dessen Rolle bei der Thrombose und der Blutgerinnung. *Virchows Arch.*, 1882, **90**, 261-332.
- [8] BORCHGREVINK C.F., BERG K.J., SKJAEGGESTAD Ö., SKAGA E. and STORMORKEN H. — Effect of linseed oil on platelet adhesiveness and bleeding time in patients with coronary heart disease. *Lancet*, 1965, **II**, 980-983.
- [9] BORN G.V.R. — Les plaquettes dans la thrombogenèse ; mécanisme et inhibition de l'aggrégation plaquettaire. *Acta pharmacol.*, 1965, **18**, 17-32.
- [10] BOUVIER C.A., ROSNER P., BERTHOUD S., RITSCHARD J., SCHERRER J.R. et HAUSSER E. — Anomalies du comportement plaquettaire lors de l'infarctus du myocarde. *Cardiologia*, 1967, **50**, 232-238.
- [11] BRAUNSTEINER H., DI PAULI, R. SAILER S. et SANDHOFFER F. — Myocardinfarkt und latent diabetische Stoffwechsellaage. *Klin. Wschr.*, 1965, **43**, 585-587.
- [12] BRAUNSTEINER H., HERBST M., SAILER S. und SANDHOFFER F. — Häufigkeit kardiovaskulärer Erkrankungen bei der primären « kohlenhydratinduzierten » Hypertriglyceridämie. *Schweiz. med. Wschr.*, 1968, **98**, 828-832.
- [13] BRECKENRIDGE A. — Hypertension and hyperuricaemia. *Lancet*, 1966, **I**, 15-18.
- [14] BREDDIN K. — Thrombocytenagglutination bei Gefäßkrankheiten. *Med. Welt.*, 1966, **43**, 2322-2324.
- [15] BRIDGES J.M., DALBY A.M., HADDEN D.R., JOHNSTEN H.A. and WEAVER J.A. — The effect of « in vivo » alteration of free fatty acids on platelet stickiness. *J. Atheroscler. Res.*, 1967, **7**, 695-699.
- [16] CARLSON L.A. — Serum lipids in men with myocardial infarction. *Acta med. scand.*, 1960, **167**, 399-413.
- [17] COHEN A.M. and SHAFRIR E. — Carbohydrate metabolism in myocardial infarction ; behavior of blood glucose and free fatty acids after glucose loading. *Diabetes*, 1965, **14**, 84-86.
- [18] CONNOR W.E., HOAK J.C. and WARNER E.D. — Massive thrombosis produced by fatty acid infusion. *J. clin. Invest.*, 1963, **42**, 860-866.
- [19] CONNOR W.E., HOAK J.C. and WARNER E.D. — The role of lipids in thrombosis. Pathogenesis and treatment of thrombosis diseases. Internat. Symp. Basle. Suppl. XXI ad *Thromb. Diath. Haemorr.*, p. 193-208. F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart, 1966.
- [20] CORMAN A. and BREST A.N. — Lipids and coronary artery disease. *Geriatrics*, 1968, **23**, 157-165.
- [21] DATEY K.K. and NANDA N.C. — Hyperglycemia after acute myocardial infarction. Its relation to diabetes mellitus. *New Engl. J. Med.*, 1967, **276**, 262-265.
- [22] DAVEY N.G. and LUSCHER E.F. — Biochemical aspects of platelet function and hemostasis. *Sem. Hemat.*, 1968, **5**, 5-17.
- [23] DAWBER T.R., MOORE F.E. and MANN G.V. — Coronary heart disease in the Framingham study. *Amer. J. publ. Hlth.*, 1957, **47**, 4-18.
- [24] DIDISHEIM P. and MIBASHAN R.S. — Activation of Hageman factor by long chain saturated fatty acids. *Thromb. Diath. Haemorr.*, 1963, **9**, 346-353.
- [25] DODDS C. and MILLS G.L. — Influence of myocardial infarction on plasma-lipoprotein concentration. *Lancet*, 1959, **I**, 1160-1163.
- [26] DUNSBACH F.V. — Die Bestimmung der Triglyceriden in Serum mit der Hantzschreaction. *Z. klin. Chem.*, 1966, **4**, 262-264.
- [27] EBSTEIN F.H., OSTRANDER L.D., JOHNSON B.C., PAYNE M.W., HAGNER N.S., KELLER J.B. and FRANCIS T. — Epidemiological studies of cardiovascular disease in a total community-Tecumseh, Michigan. *Ann. intern. Med.*, 1965, **62**, 1170-1187.

- [28] FELDMANN E.B. and WALLACE S.L. — Hypertriglyceridemia in gout. *Circulation*, 1964, **29**, 508-513.
- [29] FINTIKAKIS A.P. — Rapid determination of total cholesterol in blood. *Delt. Hellen. Microbiol. Hyg. Hetair.*, 1964, **9**, 79-85.
- [30] FREDRICKSON D.S., LEVY R.I. and LEES R.S. — Fat transport in lipoproteins — an integrated approach to mechanisms and disorders. *New Engl. J. Med.*, 1967, **276**, 34-44, 94-103, 148-165, 215-224, 273-281.
- [31] FREDRICKSON D.S. — The role of lipids in acute myocardial infarction. *Circulation*, 1969, **39/40**, suppl. IV, 99-111.
- [32] FURMAN R.H. — Atherogenesis and free fatty acids — adipose tissue metabolism. In: Schettler, F.G. and G.S. Boyd. *Atherosclerosis*, p. 445-447. Elsevier Publ. Comp., Amsterdam, London and New York, 1969.
- [33] GAARDER A., JONSEN J., LALAND S., HELLEM A. and OWREN P.A. — Adenosine diphosphate in red cell as a factor in the adhesiveness of human blood platelet. *Nature*, 1961, **192**, 531-532.
- [34] GERTLER M.M., GARN S.M. and LEVINE S.A. — Serum uric-acid in relation to age and physique in health and in coronary artery disease. *Ann. intern. Med.*, 1951, **34**, 1421-1431.
- [35] GOODING P.G. and ENTIKNAP J.B. — Platelet volumes in patients with ischaemic heart disease, and in controls. *J. Atheroscler. Res.*, 1967, **7**, 711-713.
- [36] GOODMAN D.S. — The interaction of human serum albumin with long chain fatty acid anions. *J. amer. chem. Soc.*, 1958, **80**, 3892-3898.
- [37] HAMPTON J.R. — The study of platelet behaviour and its relevance to thrombosis. *J. Atheroscler. Res.*, 1967, **7**, 729-746.
- [38] HANSEN O.E. — Hyperuricemia, gout and atherosclerosis. *Amer. Heart. J.*, 1966, **72**, 570-572.
- [39] HARRISON M.J.G., EMMONS P.R. and MITCHELL J.R.A. — The variability of human platelet aggregation. *J. Atheroscler. Res.*, 1967, **7**, 197-205.
- [40] HARTMANN R.C. — Tests of platelet adhesiveness and their clinical significance. *Sem. Hemat.*, 1968, **5**, 60-72.
- [41] HASLAM R.J. — Role of adenosine diphosphate in the aggregation of human blood-platelet by thrombin and by fatty acids. *Nature*, 1964, **202**, 765-768.
- [42] HELLEM A.J. — The adhesiveness of human blood-platelet « in vitro ». *Scand. J. clin. Lab. Invest.*, 1960, **12**, suppl. 51, 1-117.
- [43] HELLSTRÖM R. — Serum lipids in male patients hospitalized for myocardial infarction. *Acta med. scand.*, 1967, **182**, 726-736.
- [44] HEYDEN S. — Epidemiology of atherosclerosis. In: Schettler, F.G. and G.S. Boyd. *Atherosclerosis*, p. 169-331. Elsevier Publ. Comp., Amsterdam, London and New York, 1969.
- [45] HOAK J.C., POOLE J.C.F. and ROBINSON D.S. — Thrombosis associated with mobilization of fatty acids. *Amer. J. Path.*, 1963, **43**, 987-995.
- [46] HOAK J.C. — Structure of thrombi produced by injections of fatty acids. *Brit. J. exp. Path.*, 1964, **45**, 44-47.
- [47] HOAK J.C., CONNOR W.E. and WARNER E.D. — Thrombogenic effects of albumin-bound fatty acids. *Arch. Path.*, 1966, **81**, 136-139.
- [48] HOAK J.C., WARNER E.D. and CONNOR W.E. — Platelets, fatty acids and thrombosis. *Circ. Res.*, 1967, **20**, 11-17.
- [49] HONOUR A.J. and MITCHELL J.R.A. — Platelet clumping in injured vessels. *Brit. J. exp. Path.*, 1964, **45**, 75-87.
- [50] HOOD B., OERNDahl G., AELLSTRÖM M. and ANGERWAHL G. — Myocardial infarction in early age, lipids parameters, glucose tolerance, blood pressure and body weight. *Acta med. scand.*, 1967, **181**, 871-880.
- [51] HOVIG T. and HOLMSEN H. — Release of a platelet-aggregating substance (ADP) from rabbit blood-platelets induced by saline « extract » of tendons. *Thromb. Diath. Haemorr.*, 1963, **9**, 264-278.
- [52] HUGUES J. et LAPIERRE Ch. — Nouvelles études sur l'accolement des plaquettes aux fibres de collagène. *Thromb. Diath. Haemorr.*, 1964, **11**, 327-354.
- [53] KERR J.W., MAC AULAY I., PIRRIE R. and BRONTE-STEWART B. — Platelet aggregation by phospholipides and free fatty acids. *Lancet*, 1965, **I**, 1296-1299.
- [54] KOHN P.M. and PROZAN G.B. — Hyperuricemia. Relationship to hypercholesterolemia and acute myocardial infarction. *J. amer. med. Ass.*, 1959, **170**, 1909-1912.
- [55] LEES R.S. and HATCH F.T. — Sharper separation of lipoprotein species by paper electrophoresis in albumin-containing buffer. *J. Lab. clin. Med.*, 1963, **61**, 518-528.
- [56] MAC DONALD L. and EDGILL M. — Coagulability of the blood in ischaemic heart-disease. *Lancet*, 1957, **II**, 457-460.
- [57] MAC DONALD L. and EDGILL M. — Changes in coagulability of the blood during various phases of ischaemic heart-disease. *Lancet*, 1959, **I**, 1115-1118.
- [58] MAC DONALD L. — Studies on blood coagulation and thrombosis and the action of heparin in ischaemic heart-disease. *Amer. J. Cardiol.*, 1962, **9**, 365-370.
- [59] MADEHAVAN V., SINGH H. and LUNDBERG W.O. — Effects of saturated and unsaturated fatty acids on blood-platelet aggregation « in vitro ». *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 1966, **121**, 82-85.
- [60] MURPHY E.A. and MUSTARD J.F. — Dicoumarol therapy and platelet turnover. *Circ. Res.*, 1961, **9**, 402-406.
- [61] MURPHY E.A. and MUSTARD J.F. — Platelet economy during moderate and intensive dicoumarol therapy. *Lancet*, 1961, **II**, 690-692.
- [62] MURPHY E.A. and MUSTARD J.F. — Coagulation tests and platelet economy in atherosclerotic and control subjects. *Circulation*, 1962, **25**, 114-125.
- [63] MUSTARD J.F., MURPHY E.A., DOWNIE H.G. and ROWSELL H.C. — Heparin and thrombus formation: early suppression and late enhancement. *Brit. J. Haemat.*, 1963, **9**, 548-55.
- [64] MUSTARD J.F., MURPHY E.A., ROWSELL H.C. and DOWNIE H.G. — Platelets and atherosclerosis. *J. Atheroscler. Res.*, 1964, **4**, 1-28.
- [65] MUSTARD J.F., ROWSELL H.C. and MURPHY E.A. — Thrombosis. *Amer. J. med. Sci.*, 1964, **248**, 469-496.
- [66] MUSTARD J.F., JORGENSEN L., HOVIG T., GLYNN M.F. and ROWSELL H.C. — Role of platelets in thrombosis. Pathogenesis and treatment of thrombosis diseases. Internat. Symp. Basle. Suppl. XXI ad *Thromb. Diath. Haemorr.*, p. 131-158. F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart, 1966.
- [67] MUSTARD J.F. and PACKHAM M.A. — The assessment of platelet adherence. *J. Atheroscler. Res.*, 1967, **7**, 405-407.
- [68] MYERS A.R., EPSTEIN F.H., DODGE H.J. and MIKKELSEN W.M. — The relationship of serum uric-acid to risk factors in coronary heart disease. *Amer. J. Med.*, 1968, **45**, 520-528.
- [69] OLIVER M.F., KURIEN V.A. and GRENEWOOD T.W. — Relation between serum free fatty acids and arrhythmies and death after acute myocardial infarction. *Lancet*, 1968, **I**, 710-714.
- [70] OSTRANDER L.D., FRANCIS T., HAYNER N.S., KJELSBERG M.O. and EPSTEIN F.H. — The relationship of cardiovascular disease to hyperglycemia. *Ann. intern. Med.*, 1965, **62**, 1188-1198.
- [71] OTT H., ZAHND G. et ZENDER R. — Détermination de l'uricémie du sujet normal par la méthode à l'uricase; variations en fonction de l'âge et du sexe. *Schweiz. med. Wschr.*, 1964, **94**, 989-995.
- [72] PELKONNEN R. and NIKKILÄ E.A. — Plasma transport of alimentary triglycerides in coronary heart disease. *Acta med. scand.*, 1965, **178**, 561-575.
- [73] QUICK A.J. — Prothrombin time. In: *Haemorrhagic diseases*, p. 379-387. H. Kimpton ed., London, 1957.

- [74] RABY C. — Dosage de l'héparinémie. In : **Biologie des hémorragies et des thromboses**, p. 121. Masson & C<sup>ie</sup> éd., Paris, 1966.
- [75] RENZENBRINK J., HOLZKNECHT F. and BRAUNSTEINER H. — Erhöhte Aggregation der Thrombocyten bei essentieller Hyperlipämie. **Acta haemat.**, 1967, **38**, 95-103.
- [76] ROSNER P., BOUVIER C.A. et BERTHOUD S. — Mesure de l'adhésivité plaquettaire au verre (modification de la méthode de Hellem). **Nouv. Rev. franç. Hémat.**, 1967, **7**, 185-194.
- [77] ROTH P. et KALIX B. — Communication personnelle.
- [78] ROUX M., CHAMPFEUIL R., HERNE H. et LE GALL F. — La place de l'héparine sous-cutanée dans le traitement des cardiopathies ischémiques. **Arch. Mal. Cœur**, 1967, **60**, 394-405.
- [79] RYCKEWAERT A., DRY J. et PAOLAGGI F. — Les hyperuricémies : uricémie et lipides sanguins, uricémie et athéromatose artérielle. **Rev. Rhum.**, 1966, **33**, 357-362.
- [80] SHORE P.A. and ALPERS H.S. — Platelet damage induced in plasma by certain fatty acids. **Nature**, 1963, **200**, 1331-1332.
- [81] SLACK J., SEYMOUR J., MAC DONALD L. and LOVE F. — Lipoprotein-lipase levels and platelet stickiness in patients with ischaemic heart-disease and in controls, distinguishing those with an affected first-degree relative. **Lancet**, 1964, **II**, 1033-1037.
- [82] SMITH E.B. — Lipoprotein patterns in myocardial infarction. Relationship between the components identified by paper electrophoresis and in the ultracentrifuge. **Lancet**, 1957, **II**, 910-914.
- [83] SMYTHE H.A., OGRYZLO M.A., MAC NEELY D.T., MURPHY E.A. and MUSTARD J.F. — Platelet economy and blood coagulation in gout. **Arthr. Rheumat.**, 1962, **5**, 322-323.
- [84] SPRING M., CAVUSOGLU M. and ARTYMOWSKA C. — Hyperuricemia and hyperglycemia in acute myocardial infarction. **Circulation**, 1960, **22**, 817.
- [85] SZOSTAK W.B., WOJNAR S., RUZYLO E.D. and ROMANIUK-MICHELSKA E. — The influence of heparin on plasma triglycerides and non esterified fatty acids. **Bull. pol. Med. Sci. His.**, 1968, **11**, 54-57.
- [86] TIBBLIN G. and CRAMER K. — Serum lipids during the course of an acute myocardial infarction and one year afterwards. **Acta med. scand.**, 1963, **174**, 451-455.
- [87] VALLANCE-OVEN J. and ASHTON W.L. — Cardiac infarction and insulin antagonism. **Lancet**, 1963, **I**, 1226-1228.
- [88] VIGRAN I.M. — Anticoagulant therapy in myocardial infarction. **Geriatrics**, 1967, **22**, 89-100.
- [89] WAHLBERG F. — Intravenous glucose tolerance in myocardial infarction, angina pectoris and intermittent claudication. **Acta med. scand.**, 1966, **180**, suppl. 453, 1-95.
- [90] WAREMBOURG H., BISERTE G., JAILLARD J., SEZILLE G. et BERTRAND M. — Etude dynamique des modifications de la triglycéridémie et de l'activité lipolytique du plasma posthéparine au cours d'épreuves d'hyperlipémie provoquée par voie orale et intraveineuse chez l'homme normal. **C.R. Soc. Biol.**, 1966, **160**, 1004-1007.
- [91] ZAHN F.W. — Untersuchungen über Thrombosen. **Virchows Arch.**, 1875, **62**, 81-124.
- [92] ZENDER R. — Micro-analyse automatique des aldohexoses dans les liquides biologiques par l'O-toluidine. **Clin. chim. Acta**, 1965, **11**, 88-91.
- [93] ZENDER R. — Communication personnelle : titration manuelle des acides gras libres selon une modification de la méthode automatique de J.D. Schnatz

## RESUME

L'évolution de l'adhésivité plaquettaire au verre, des lipides et de l'acide urique a été étudiée chez 34 malades atteints d'un infarctus du myocarde récent. L'ensemble des patients présente une élévation de l'adhésivité plaquettaire au verre les premiers jours de l'hospitalisation, une élévation des prébêta-lipoprotéines, des triglycérides, du cholestérol et des acides gras libres. Le taux d'acide urique augmente transitoirement entre le dixième et le vingtième jour. La courbe d'hyperglycémie provoquée montre une diminution de la tolérance aux hydrates de carbone. L'action hypolipémiante de l'héparine calcique est démontrée dans l'estimation des lipoprotéines migrant dans la bande prébêta et dans le dosage des acides gras libres. Par contre, il n'y a pas de différence dans l'évolution du cholestérol, des triglycérides, de l'acide urique et dans le comportement plaquettaire selon l'administration d'acénocoumarol ou d'héparine calcique.

## SUMMARY

Platelet adhesiveness, and lipid and uric acid levels were studied in 34 patients with recent myocardial infarction. Most of the patients showed an increase in platelet adhesiveness to glass during the first days of hospitalisation. As well as an elevation in prebeta-lipoproteins, triglycerides, cholesterol, and free fatty acids. The level of uric acid showed a transient rise between the tenth and twentieth day. Carbohydrate tolerance was diminished. The lipid clearing action of calcium heparin was demonstrated by estimating the lipoproteins migrating with the prebeta band and the level of free fatty acid. On the other hand, the levels of cholesterol, triglyceride, and uric acid in the platelets were unchanged by the administration of coumarin or calcium heparin.

## ZUSAMMENFASSUNG

Thrombozytenadhaesivität sowie Lipid- und Harnsäure-Gehalt wurden bei 34 Patienten mit kürzlichem Myocardinfarkt untersucht. Die meisten Patienten zeigten während der ersten Tage des Krankenhausaufenthaltes eine Vermehrung der Thrombozyten-Adhaesivität an Glas, wie auch eine Erhöhung der Prä-β-Lipoproteine, Triglyceride, Cholesterin und freier Fettsäuren. Einen vorübergehenden Anstieg zwischem dem 10. und 20. Tag wies der Gehalt an Harnsäure auf. Die Kohlehydrattoleranz war vermindert. Die Fett-Clearance durch Kalzium-Heparin liess sich nachweisen durch die Wanderung der Lipoproteine mit dem Prä-β-Band und durch den Gehalt an freien Fettsäuren. Andererseits war der Gehalt an Cholesterin, Triglyceriden und Harnsäure in den Thrombozyten unverändert nach Gabe von Coumarinen oder Kalzium-Heparin.

## RESUMEN

En 34 enfermos afectados de infarto de miocardio reciente se ha estudiado la evolución de la adhesividad plaquetaria al vidrio, de los lípidos y del ácido úrico. En conjunto, los pacientes presentaron elevación de la adhesividad plaquetaria al vidrio los primeros días de hospitalización elevación de las prebeta-lipoproteínas, de los triglicéridos, del colesterol y de los ácidos grasos libres. La tasa de ácido úrico aumenta transitoriamente entre el décimo y el vigésimo día. La curva de hiperglucemia provocada muestra una disminución de la tolerancia a los hidratos de carbono. La acción hipolipemiente de la heparina cálcica se demuestra en la estimación de las lipoproteínas que migran sobre

la banda prebeta y en la dosificación de los ácidos grasos libres. Por el contrario, no existe diferencia en la evolución del colesterol, de los triglicéridos, del ácido úrico y del comportamiento plaquetario en relación con la administración de acenocumarol o de heparina cálcica.

Адгезивность тромбоцитов и уровни липидов мочевой кислоты исследовались на 34 пациентах перенесших инфаркт миокарда. У большинства пациентов наблюдалось увеличение адгезивности тромбоцитов на стекле во время первых дней госпитализации, а также увеличение пребета-липопротеинов, триглицеридов, холестерина и свободных жирных кислот. Между 10-м и 12-м днями наблюдалось значительное увеличение в уровнях мочевой кислоты. Уменьшилась толерантность углеводного теста. Просветляющее действие кальциевого гепарина на липиды было продемонстрировано при оценке уровня свободной жирной кислоты и липопротеинов мигрирующих с пре-бета связями. С другой стороны уровни холестерина, триглицерида и мочевой кислоты в тромбоцитах не менялись при назначении кумарина или кальциевого гепарина.



LYON

Imprimerie BOSC Frères

*42, Quai Gailleton*

1970

---

Dépôt Légal N° 5126





